

COVID-19: indicazioni per la gestione delle terapie e dei trapianti indifferibili nei pazienti ematologici

In questo documento vengono riportate le indicazioni operative che la Regione Emilia-Romagna ha condiviso con i Direttori delle Unità Operative di Ematologia regionali, al fine di adottare comportamenti omogenei nei confronti dei pazienti con patologie ematologiche (neoplastiche e non) che consentano di garantire, da un lato, la continuità delle terapie indifferibili e, dall'altro, la massima sicurezza per i pazienti e gli operatori sanitari. Queste indicazioni sono parte integrante di quanto disposto nel documento "COVID-19: indicazioni per la gestione dei pazienti oncologici e onco-ematologici", recentemente inviato a tutte le Aziende sanitarie con Prot. Gen. 0222445 del 16/03/2020.

Le indicazioni contenute in questo documento tengono conto delle raccomandazioni elaborate dal Ministero della Salute, dal Centro Nazionale Trapianti, dal Centro Nazionale Sangue e dalle principali Società scientifiche di settore nazionali (GITMO, SIE) e internazionali (EBMT) e sono frutto dell'esperienza e del buon senso clinico della comunità scientifica ematologica di questa regione, contributo essenziale per garantire un'adeguata e sicura attività delle nostre strutture sanitarie.

Vengono di seguito distinti **8 scenari** per la gestione di:

1. pazienti asintomatici per infezione in atto con necessità indifferibile di visita ambulatoriale o accesso al Day Service
2. pazienti con sintomi sospetti di infezione e necessità indifferibile di visita ambulatoriale o di accesso al Day Service
3. pazienti asintomatici o con sintomi sospetti e necessità indifferibile di ricovero in regime di degenza ospedaliera
4. pazienti ricoverati in regime di degenza ordinaria e che in corso di ricovero presentino sintomi sospetti di infezione
5. pazienti candidati a ricevere terapia di mobilizzazione e raccolta di cellule staminali emopoietiche (CSE) autologhe e successivo trapianto indifferibile di CSE autologhe
6. pazienti candidati a terapia con cellule CAR-T
7. pazienti candidati a trapianto allogenico
8. donatori di CSE/LINFOCITI (DLI)

Tutti gli scenari elencati e discussi a seguire sono intesi come relativi a **pazienti con necessità indifferibile di terapia in regime di Day Service o degenza ordinaria, o di prima visita, o di controllo ambulatoriale**, nella consapevolezza che in questo momento di emergenza sanitaria nazionale tutti i pazienti con visite ambulatoriali differibili o per i quali siano previste terapie non urgenti e/o differibili vengano riprogrammati, eventualmente con triage telefonico volto ad assicurarne la continuità terapeutica, laddove possibile, ma senza accesso alle U.O. di Ematologia.

1. Pazienti asintomatici con necessità indifferibile di visita ambulatoriale o accesso al Day Service

Devono essere garantiti gli accessi necessari per la gestione delle a) prime visite o controlli ambulatoriali urgenti, b) terapie per pazienti di nuova diagnosi, c) terapie già in corso con caratteristiche di indifferibilità dettata dalla patologia di base, istituendo un filtro prima dell'accesso dei pazienti all'area ambulatoriale e/o di Day Service. In rapporto alle modalità operative e all'organizzazione del singolo centro, tale filtro potrà essere eseguito telefonicamente il giorno antecedente e/o attraverso un triage eseguito prima dell'accesso del paziente nell'area interna all'U.O. di Ematologia. Nell'area ambulatoriale e di Day Service dovranno essere adottate le precauzioni di sicurezza, quali il mantenimento della minima distanza interpersonale, la disinfezione delle mani con gel idroalcolico e l'impiego della mascherina chirurgica. Laddove possibile, sulla base dell'autosufficienza/stato clinico del paziente, deve essere precluso l'accesso di ogni accompagnatore nell'area ambulatoriale e/o di Day Service. Il personale sanitario deve essere dotato di idonei dispositivi di protezione individuale (DPI) (mascherina chirurgica e igiene delle mani).

L'attuale situazione di emergenza sanitaria e di grande pressione alla quale sono sottoposti i laboratori di Microbiologia non consente di rilasciare indicazioni stringenti circa l'opportunità di esecuzione del tampone nel paziente asintomatico in carico al Day Service per terapie indifferibili. Al contempo, viene lasciata alle singole U.O. in accordo con le Direzioni aziendali l'organizzazione di un percorso dedicato, laddove possibile, sulla base delle risorse locali.

2. Pazienti con sintomi sospetti di infezione e necessità indifferibile di visita ambulatoriale o di accesso al Day Service

Per i pazienti con sintomi ILI (influenza-like illness) o respiratori o altri sintomi sospetti per infezione da SARS-CoV-2 è raccomandato l'accesso in una area dedicata (ambulatorio o altro) dove eseguire la visita e il tampone naso-orofaringeo. Al paziente sarà stato consentito l'accesso nell'area dedicata dopo che abbia eseguito la disinfezione delle mani con gel idroalcolico ed indossato la mascherina chirurgica. Il personale sanitario preposto al tampone dovrà indossare camice monouso, se possibile idrorepellente, ed essere provvisto di mascherina chirurgica con visiera o occhiali, guanti e cuffia. In presenza di sintomi modesti i pazienti potranno essere inviati in autoisolamento al proprio domicilio in attesa dell'esito del tampone e della successiva decisione clinica, mentre in presenza di sintomi di maggiore severità la decisione relativa all'iter del paziente (inclusa la necessità o meno di eseguire il tampone) spetterà al clinico. I pazienti positivi e con sintomi minori andranno contattati frequentemente a domicilio per seguirne il decorso clinico.

3. Pazienti con necessità indifferibile di ricovero in regime di degenza ospedaliera

I pazienti con indicazione al ricovero per iniziare o proseguire una (chemio)terapia indifferibile, o per essere sottoposti a trapianto indifferibile di cellule staminali allogeniche, o autologhe, o cellule CAR-T devono eseguire il tampone naso-orofaringeo prima dell'inizio della terapia (relativamente al trapianto di cellule, vedasi nota del Centro Nazionale Trapianti -Prot. 609 /CNT 2020, 23 marzo 2020 - e dell'EBMT - COV-19 2020-03-16). Ciò ai fini di garantire la massima sicurezza al paziente stesso e anche agli altri pazienti ricoverati nel medesimo reparto. Le modalità di esecuzione del tampone potranno essere diverse a seconda della provenienza del paziente (ospedale o domicilio), della sede di residenza (rispetto alla sede dell'U.O.), della maggiore o minore urgenza del ricovero per la patologia di base, e dell'organizzazione del singolo centro e potranno prevedere:

a) trasferimento del paziente da altro Ospedale o altra Unità Operativa solo se il tampone eseguito prima di 24-48 ore dal trasferimento sia risultato negativo;

b) ricovero del paziente proveniente dal proprio domicilio solo se il tampone eseguito preferibilmente prima di 24-48 ore dal ricovero sia risultato negativo;

c) ricovero del paziente non precedentemente sottoposto a tampone (per motivi legati alla sede di residenza o all'urgenza del ricovero) o in camera isolata rispetto al reparto di degenza comune o, se non possibile per motivi logistico-strutturali dell'U.O., in camera "filtro" a letto singolo del reparto di degenza comune (appositamente predisposta). In entrambe le situazioni, il paziente verrà sottoposto a tampone, naso-oro faringeo e rimarrà in isolamento sino all'esito del tampone, il cui referto dovrebbe pervenire non oltre le 24 ore successive (per stringenti motivazioni rappresentate dall'urgenza di inizio del programma terapeutico o dalla necessità di riutilizzare il più precocemente possibile la camera "filtro" a letto singolo).

Si raccomanda che il personale sanitario utilizzi adeguati DPI (camice monouso, se possibile idrorepellente, mascherina con visiera od occhiali, guanti e cuffia) e che il paziente indossi la mascherina chirurgica sino all'esito del tampone. La negatività del tampone consentirà il successivo ed eventuale trasferimento del paziente in altra camera di degenza a seconda della logistica/necessità della singola U.O. e la pianificazione dell'inizio della terapia (al riguardo, laddove siano trascorsi più di 3 giorni dal primo tampone può essere valutata la possibilità di ripetere un secondo tampone il giorno antecedente l'inizio della terapia). Laddove il tampone risultasse positivo per infezione, viene lasciata al clinico la successiva gestione del paziente di comune accordo con i sanitari predisposti a gestirla.

4. Pazienti ricoverati in regime di degenza ordinaria e che in corso di ricovero presentino sintomi sospetti di infezione da SARS-CoV-2

Il paziente dovrà essere isolato in stanza singola quanto prima possibile ed essere sottoposto a tampone naso-orofaringeo, e TC polmone a giudizio del clinico. Il personale sanitario utilizzerà adeguati DPI (camice monouso, se possibile idrorepellente, mascherina con visiera od occhiali, guanti e cuffia), mentre il paziente indosserà la mascherina chirurgica sino all'esito del tampone. Nel caso di conferma di infezione da SARS-CoV-2 il paziente verrà indirizzato ai percorsi dedicati e opportunamente gestito dal personale sanitario di riferimento.

5. Pazienti candidati a ricevere terapia di mobilizzazione e raccolta di cellule staminali emopoietiche (CSE) autologhe e successivo trapianto indifferibile di CSE autologhe

I pazienti candidati a ricevere terapia di mobilizzazione e raccolta di CSE possono, a seconda della patologia di base e del tipo di terapia mobilizzante, afferire al Day-Service o essere ricoverati in regime di degenza ordinaria. In entrambi i casi, si raccomanda l'esecuzione del tampone naso-orofaringeo secondo la seguente tempistica:

- I. prima di 24-48 ore dall'inizio della terapia di mobilizzazione;
- II. prima di 24-48 ore dal primo giorno di raccolta delle CSE. In caso di tampone positivo per SARS-CoV-2 si ritiene prudente suggerire che la procedura di aferesi sia annullata e riprogrammata.

I pazienti con ricovero programmato per eseguire trapianto indifferibile di CSE autologhe dovranno eseguire un tampone naso-oro faringeo per SARS-CoV-2 (secondo le modalità riportate al punto 3) prima di 24-48 ore dall'inizio della terapia di condizionamento.

6. Pazienti candidati a terapia con cellule CAR-T

Allo stato attuale i programmi di studi clinici sono momentaneamente sospesi a causa della pandemia da SARS-CoV-2. Le seguenti osservazioni si applicano esclusivamente all'ambito dei prodotti commerciali con rimborsabilità SSN (KYMRIAHA e YESCARTA). Al riguardo, si ritiene opportuno ribadire che l'eleggibilità del paziente a ricevere terapia con cellule CAR-T debba essere considerata dopo attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio, tenuto conto della indifferibilità o meno della terapia in rapporto all'aumentato rischio infettivo correlato all'immunodepressione legata alla malattia di base ed alla terapia linfodepletante, oltre che delle aumentate difficoltà delle terapie intensive ad accogliere pazienti con complicanze (CRS, ICANS).

Laddove il clinico ritenga che il beneficio superi il rischio, si raccomanda che:

- I. il tampone naso-oro-faringeo venga eseguito 24-48 ore prima dell'inizio della linfocitoferesi. In caso di tampone positivo per SARS-CoV-2 la linfocitoferesi dovrà essere annullata e riprogrammata;
- II. il tampone naso-oro-faringeo venga ripetuto prima di 24-48 ore dall'inizio della terapia linfodepletante.

7. Pazienti candidati a trapianto allogenico

- I. I pazienti candidati a ricevere trapianto allogenico di CSE devono effettuare un tampone naso-oro-faringeo per SARS-CoV-2 entro 24-48 h dall'inizio del condizionamento;
- II. I pazienti candidati a ricevere DLI devono eseguire un tampone naso-oro-faringeo per SARS-CoV-2 entro 24-48 ore dalla infusione.

In considerazione delle attuali difficoltà nel trasporto delle CSE si raccomanda l'utilizzo di strategie che prevedano la possibilità di donatori di back up.

Stante le attuali severe difficoltà di ricevere CSE dall'estero, nonché la riduzione delle donazioni avvenute in Italia nelle ultime settimane, i CNT/CNS hanno rafforzato l'invito a supportare fortemente la donazione di CSE/DLI da donatori italiani, in quanto individuata come LEA e, quindi, garantita al pari della donazione di sangue (N 611/CNT).

In accordo con la nota (N 611/CNT) congiunta dei CNT/CNS, nonché con la nota N 503/CNT del 3 marzo u.s., si raccomanda l'esecuzione del tampone rino-orofaringeo per SARS-CoV-2 in tutti i donatori allogenici italiani, familiari e da registro IBMDR.

8. Donatori di CSE/LINFOCITI (DLI)

Al momento non sono disponibili test di ricerca sui prodotti cellulari, pertanto la ricerca del SARS-CoV-2 va effettuata mediante tampone naso-orofaringeo sul candidato donatore/donatore idoneo con le seguenti tempistiche:

Raccolta CSE periferiche una determinazione, obbligatoria:

- prima di iniziare la somministrazione del fattore di crescita e, comunque, entro 7 giorni dalla donazione (per evitare che un donatore, laddove positivo, assuma fattore di crescita inutilmente);
- una seconda determinazione, il giorno della raccolta, potrà essere richiesta secondo modelli organizzativo-gestionali locali.

Raccolta CSE midollari una determinazione, obbligatoria:

- prima dell'inizio del regime di condizionamento del ricevente (solitamente non si congela il midollo) e comunque entro 7 giorni dalla donazione;

- una seconda determinazione potrà essere richiesta secondo i modelli organizzativo-gestionali locali di accesso alla sala operatoria (es. 72 h prima della donazione).

In caso di positività per SARS-CoV-2 il donatore NON sarà ritenuto idoneo alla donazione.

Raccolta DLI una determinazione obbligatoria:

- entro 7 giorni dalla raccolta;
- una seconda determinazione potrà essere richiesta secondo modelli organizzativo-gestionali locali.

Una seconda determinazione è raccomandata nel ristretto numero di donatori che presentino il giorno della raccolta febbre o malessere profondo, seppur sintomi difficilmente distinguibili dagli effetti collaterali del fattore di crescita. Tuttavia, in questo scenario appare forse più prudente non solo mantenere il donatore isolato in aferesi ma riverificare il tampone. Come, infatti, sottolineato anche in seguito, la sensibilità del tampone rino-orofaringeo per SARS-CoV-2 nei soggetti asintomatici è potenzialmente bassa e la negatività non è in grado di escludere un'infezione in fase prodromica.

Al fine di rispettare le indicazioni enunciate si sottolinea che nel setting allogenic:

1. Occorre rispettare contemporaneamente le seguenti condizioni:
 - a. il donatore deve eseguire un tampone per SARS-CoV-2 entro 7 giorni dalla donazione;
 - b. il paziente deve eseguire un tampone per SARS-CoV-2 prima dell'inizio del condizionamento.

Per questo motivo si raccomanda di CRIOPRESERVARE sempre le CSE da sangue periferico. Infatti, qualora il donatore presenti sintomi compatibili con infezione da SARS-CoV-2 nell'intervallo compreso tra l'esecuzione del tampone e la donazione, e il tampone risultasse positivo, ci si troverebbe nella situazione di annullare la donazione con il paziente già condizionato e quindi il paziente si verrebbe a trovare in uno stato di aplasia severa, potenzialmente senza ritorno, in assenza dell'infusione di CSE, con conseguente alto rischio di vita.

Al contrario, per le CSE MIDOLLARI si rimanda ad una valutazione caso per caso, tenendo conto di una valutazione del bilancio rischio-beneficio di una criopreservazione tout court del midollo (riduzione della cellularità, impatto sull'outcome etc). Si ricorda che in corso di epidemia COVID-19 l'attività della sala operatorie è particolarmente suscettibile a modifiche tempestive e imprevedibili della nota operatoria con conseguente impatto negativo su paziente già condizionato e destinato a ricevere un prodotto fresco.
2. L'obbligatorietà di UNA sola determinazione del tampone per SARS-CoV-2, riportata nelle indicazioni del CNT è da ritenersi un CRITERIO MINIMO; la doppia determinazione verrà valutata in ciascuna realtà tenendo conto del rapporto rischio/beneficio di una intensificazione delle valutazioni. Va, infatti, ricordato che la sensibilità del tampone rino-orofaringeo per SARS-CoV-2 nei soggetti asintomatici è potenzialmente bassa e la negatività non è in grado di escludere un'infezione in fase prodromica.

Le Direzioni Aziendali, in accordo con ciascun centro donatori (per donatori IBMDR) e unità di raccolta-aferesi di ciascun programma trapianto della RER (per i donatori allogenic familiari), dovranno stabilire un percorso organizzativo dedicato in cui definire:

- modalità di accesso del donatore volta a minimizzare i rischi di possibile contagio-infezione: in particolare triage e visita pre-idoneità e work up in luogo adeguato e protetto;
- esecuzione di triage accurato ed eventuale ripetizione del tampone naso-orofaringeo il giorno della raccolta nei casi precedentemente indicati. La procedura di raccolta dovrà necessariamente essere effettuata in una zona protetta dell'Unità di Aferesi, ovvero senza altri pazienti nell'immediate vicinanze e con personale, materiali e spazi di lavorazione dedicati;
- aspetti tecnici e logistici dell'esecuzione del tampone per SARS-CoV-2: scelta dell'operatore e del luogo più idoneo. Al fine di utilizzare correttamente le informazioni provenienti dalla ricerca con

tampone, è fondamentale, soprattutto per casi segnalati, (pre inizio G-CSF nei donatori allogenici e donatori con sintomatologia “sospetta”) avere il risultato entro 24-48 ore.